

Μεταβολές της συγκέντρωσης των αποπρωτεϊνών και της λιποπρωτεΐνης (α) σε ασθενείς με Παρκινσονισμό

Ρ. Τσιταμίδου, Μ. Μποσταντζοπούλου*, Ε. Μπαμπαλίκη, Οδ. Κουρκουλής, Αδ. Σαλαγκούδης, Κ. Πινακά

Βιοχημικό Τμήμα και *Γ' Νευρολογική Κλινική Γ. Π. Ν. "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή Θεσ/νίκης

Περίληψη: Διαταραχές των επιπέδων των αποπρωτεϊνών στον ορό έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νευρολογικά νοσήματα, όπως η γενετική σχέση μεταξύ μυοτονικής δυστροφίας και αποπρωτεΐνης CII. Πρόσφατα το ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στον πιθανό ρόλο της αποπρωτεΐνης E στο νευρικό σύστημα. Η λιποπρωτεΐνη α θεωρείται παράγοντας κινδύνου για αθηρογένεση και θρομβογένεση. Τα επίπεδά της βρέθηκαν, εκτός των άλλων, να σχετίζονται με εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια. Σκοπός της εργασίας ήταν να εξετασθούν οι μεταβολές των επιπέδων των αποπρωτεϊνών και της Lp(a) σε ασθενείς με νευροεκφυλιστική νόσο (Παρκινσονισμό) καθώς και η πιθανότητα οι μεταβολές αυ-

τές να έχουν κάποια κλινική χρησιμότητα. Προσδιορίστηκαν οι αποπρωτεΐνες AI, AII, B, E και η λιποπρωτεΐνη α με ανοσονεφελομετρική μέθοδο και συγκρίθηκαν με ομάδα υγιών ατόμων. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της απολιποπρωτεΐνης AI, αύξηση της από E και αύξηση της λιποπρωτεΐνης α. Προτείνεται να ενταχθούν στον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών με παθήσεις του νευρικού συστήματος οι παράμετροι αυτοί, μια και υπάρχει γνώση ότι σχετίζονται με εκφυλιστικές παθήσεις του Κ.Ν.Σ. (αποE) και αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις (Lp(a)).
Ιπποκράτεια 1999, 3 (1): 29 - 32

Τα τελευταία χρόνια δόθηκε μεγάλη σημασία στον ρόλο των αποπρωτεϊνών ως προς τον μεταβολισμό, την μεταφορά και την κάθαρση των λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ ή τους άλλους ιστούς, έτσι ώστε να επηρεάζονται άμεσα τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα. Οι αποπρωτεΐνες είναι εξειδικευμένες πρωτεΐνες που συνδέονται με τα λιπίδια και διακρίνονται σε πέντε κύριες κατηγορίες (A, B, C, D, E) κάθε μια αποτελούμενη από υποομάδες (I, II, III). Η αποπρωτεΐνη A (Απο AI, Απο AII) είναι η κύρια πρωτεΐνη της HDL-χοληστερόλης. Η αποπρωτεΐνη B (Απο B) είναι πρωτεΐνη όλων των υπόλοιπων λιποπρωτεϊνών και η αποκλειστική της LDL-χοληστερόλης^{1,3}. Η αποπρωτεΐνη E (Απο E) είναι η κύρια πρωτεΐνη των χυλομικρών των VLDL και των IDL λιποπρωτεϊνών. Χρησιμεύει στη μεταφορά χοληστερόλης μεταξύ ιστών και πλάσματος μέσω εκλεκτικής σύνδεσης με τον υποδοχέα της LDL και παίζει συστηματικό ρόλο στον καταβολισμό των υπολειμμάτων των χυλομικρών (chylomicron remnant) μέσω ειδικών ηπατικών υποδοχέων⁴.

Πρόσφατα αυξημένο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στους πιθανούς ρόλους της ΑποE στο νευρικό σύστημα, η οποία απαντάται σε τρεις ισομορφές E2, E3 και E4. Η ισομορφία εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου Alzheimer. Ακόμη έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της ΑποE είναι αυξημέ-

να στις πλάκες της εγκεφαλικής αμυλοείδωσης, στη νόσο Kuru και Scrapie^{5,8}.

Σε διάφορες νευρολογικές παθολογικές καταστάσεις, όπως π.χ. στη μυοτονική δυστροφία, έχουν αναφερθεί διαταραχές των επιπέδων των αποπρωτεϊνών στον ορό⁵. Τα τελευταία χρόνια η λιποπρωτεΐνη α μία γενετικώς καθοριζόμενη λιποπρωτεΐνη θεωρείται ότι έχει έντονο αθηρογόνο και θρομβογόνο δράση και ότι σχετίζεται με αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών⁹.

Σκοπός της εργασίας ήταν να εξετασθούν οι μεταβολές των επιπέδων των αποπρωτεϊνών και της λιποπρωτεΐνης (α) σε ασθενείς με Παρκινσονισμό και η πιθανότητα αν οι μεταβολές αυτές να έχουν κάποια κλινική χρησιμότητα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 50 ασθενείς με παρκινσονισμό μέσης ηλικίας 65,79±7,2 ετών (20 άνδρες και 30 γυναίκες) και 20 μάρτυρες ηλικίας 55,19±7,2 ετών (10 άνδρες και 10 γυναίκες). Προσδιορίστηκαν οι παρακάτω παράμετροι:

α) Η ολική χοληστερόλη με ενζυμική μέθοδο, τα τριγλυκερίδια με ενζυμική μέθοδο, η HDL-χοληστερόλη με καθίζηση με φωσφοροβολφραμικό οξύ και Mg.

β) Οι αποπρωτεΐνες AI, AII, B, E και η λιποπρω-

τείνη (α) με αυτοματοποιημένη διαδικασία στο νεφελόμετρο Behring με τη μέθοδο της ανοσονεφελομετρίας. Χρησιμοποιήθηκαν πολυδύναμοι οροί και η συγκέντρωση του αντιγόνου στο δείγμα υπολογίστηκε από πρότυπες καμπύλες.

Στη νεφελομετρία, υπέρυθρη ακτινοβολία (MK 840 nm) διέρχεται μέσα από εναϊώρημα και σκεδάζεται όταν η διάμετρος των μορίων (σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος) είναι μεγαλύτερη από το μήκος κύματος της ακτινοβολίας. Το σκεδαζόμενο φως συλλέγεται σε μία φωτοδίοδο, μετράται η έκτασή του και μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα. Οι τιμές αναφοράς για την νεφελομετρική μέθοδο ως προς την IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) φαίνονται στον

Πίνακας 1. Τιμές αναφοράς απολιποπρωτεϊνών και Lp(a).

Apo A _I	125-215	mg/dl
Apo A _{II}	26-51	mg/dl
Apo B	55-140	mg/dl
Apo E	2,3-6,3	mg/dl
Lp (a)	0-200	mg/L ^{10,11}

πίνακα 1.

Αποτελέσματα

Στους πίνακες 2, 3 και 4 φαίνονται αναλυτικά τα αποτελέσματα για όλες τις παραμέτρους που μετρήθηκαν στους ασθενείς και στους μάρτυρες.

Παρατηρήσαμε ελάττωση της Apo A_I και αύξηση της Apo E στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Όσον αφορά την λιποπρωτεΐνη (α) από τους 50 ασθενείς, οι 16 (32%) είχαν συγκέντρωση Lp(a)>200 mg/L. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την δοκιμασία Student's test και τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν το p ή-

Πίνακας 2. Μέση τιμή επιπέδων αποπρωτεϊνών και Lp(a) στους μάρτυρες

	mean	SD	median	min	max
Ηλικία	55,19	7,2	55,5	40	68
Apo I (mg/dl)	196	4,1	186	146	300
Apo II (mg/dl)	25,19	2,86	26,05	20,36	28,9
Apo B (mg/dl)	129	37	123	77	198
Apo E (mg/dl)	2,57	0,47	2,7	1,69	3,33
Lp(a) mg/L	144,9	154,2	115	10	690
Τριγλυκερίδια mg/dl	89,45	23,35	91	47	132
Χοληστερόλη mg/dl	173,3	27,9	177	118	217
HDL-χοληστερόλη mg/dl	52	9,1	53	48	58

Mean: μέση τιμή, median: διάμεσος τιμή, SD: σταθερά απόκλιση, min: ελάχιστη τιμή, max: μέγιστη τιμή

Πίνακας 3. Μέση τιμή επιπέδων αποπρωτεϊνών και Lp(a) σε ασθενείς με Παρκινσονισμό

	mean	SD	median	min	max
Ηλικία (έτη)	65,79	7,32	65,5	44	78
Apo I (mg/dl)	137,48	25,43	138,75	65	44
Apo II (mg/dl)	33,52	5,31	33	13	44
Apo B (mg/dl)	108,07	26,51	103,5	69	178
Apo E (mg/dl)	3,73	0,98	3,6	1,8	5,85
Lp(a) mg/L	241,78	188,4	163,5	92	740
Τριγλυκερίδια mg/dl	149,5	74,82	125	80	477
Χοληστερόλη mg/dl	228,34	44,52	215	150	342
HDL-χοληστερόλη mg/dl	40,64	10,28	39,5	24	69
Apo B/Apo A	0,81	0,23	0,81	0,41	1,3

Mean: μέση τιμή, median: διάμεσος τιμή, SD: σταθερά απόκλιση, min: ελάχιστη τιμή, max: μέγιστη τιμή

ταν μικρότερο από 0,05.

Συζήτηση

Είναι γνωστό ότι προιούσης της ηλικίας του ατόμου ποικίλες αλλοιώσεις συμβαίνουν στον εγκέφαλο: αλλοιώσεις ιστολογικές, ανατομικές, καθώς και αλλοιώσεις αγγείων (αθηροσκληρυνση). Ακόμη παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών O₂, η οποία προκαλεί οξειδωση των πρωτεϊνών και των λιπιδίων, καθώς και βλάβη του DNA. Οι μεταβολές αυτές συμβάλουν κατά ένα μέρος στην εμφάνιση "νευροεκφυλιστικών" καταστάσεων, όπως η νόσος Alzheimer και ο παρκινσονισμός¹²⁻¹³.

Ο παρκινσονισμός συνοδεύεται πολλές φορές από αθηροσκληρυνση, συχνά προκαλούμενη από υπερλιπιδαιμία που παρατηρείται στους ηλικιωμένους⁵. Η χοληστερόλη είναι συστατικό του νευρικού συστήματος όπου αποτελεί απαραίτητο παράγοντα της μεμβράνης των κυττάρων και της μυελίνης. Η ομοιοστασία της χοληστερόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) συμβαίνει με τους ίδιους μηχανισμούς του πλάσματος.

Το ενδιαφέρον των ερευνητών τα τελευταία χρόνια εστιάζεται στους πιθανούς ρόλους της αποπρωτεΐνης E στο νευρικό σύστημα. Οι αποπρωτεΐνες A και E βρίσκονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ενώ η αποπρωτεΐνη B απουσιάζει. Με ανοσοκυτταροϊστοχημικές μελέτες ευρέθη ότι η Apo E συντίθεται στον εγκέφαλο από κεντρικά και περιφερικά νευρικά κύτταρα⁸. Οι Pitax και συν βρίσκουν ότι όλοι οι τύποι των αστροκυττάρων του εγκεφάλου περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις Apo E⁴.

Η αποπρωτεΐνη E μεταφέρει και ανακατανέμει

Πίνακας 4. Μέση τιμή των αποπρωτεϊνών, της Lp(a) και η στατιστική επεξεργασία

		Μάρτυρες	Ασθενείς με Παρκινσονισμό	
		mean	mean	p
Apo I	(mg/dl)	196	137,48	<0,001
Apo II	(mg/dl)	25,19	33,52	<0,001
Apo B	(mg/dl)	129	108,07	<0,05
Apo E	(mg/dl)	2,57	3,73	<0,001
Lp(a)	(mg/L)	144,9	241,78	<0,05
Τριγλυκερίδια	(mg/dl)	89,45	149,5	<0,001
Χοληστερόλη	(mg/dl)	173,3	228,34	<0,001
HDL-χοληστερόλη	(mg/dl)	52	40,64	<0,001

P<0,05: σημαντικό, p<0,001: αρκετά σημαντικό, mean: μέση τιμή

χοληστερόλη και φωσφολιπίδια στα κύτταρα του εγκεφάλου, τα οποία χρειάζονται χοληστερόλη.

Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν το σημαντικό ρόλο της Apo E στην αποκατάσταση των νεύρων μετά από τραύμα. Βρέθηκε ότι τα επίπεδά της αυξάνουν δραματικά μετά από τραύμα του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ) και του ΚΝΣ, στην πειραματική απομυελίνωση, στην κληρονομική απομυελίνωση και στη δευτερογενή απομυελίνωση εξαιτίας αξονικής εκφύλισης. Σε βλάβη του ΚΝΣ μεγάλες ποσότητες λιπιδίων ελευθερώνονται από εκφυλισμένες αξονικές μεμβράνες και μυελίνης. Ως απάντηση στη βλάβη τα αστροκύτταρα στο ΚΝΣ και τα μακροφάγα στο ΠΝΣ συνθέτουν και απελευθερώνουν Apo E στο σημείο της βλάβης με στόχο την κάθαρση από κυτταρικά και υπολείμματα μυελίνης. Ένα μέρος της ελεύθερης χοληστερόλης που παράγεται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης αποθηκεύεται στα αστροκύτταρα και τα μακροφάγα, όπου τελικώς ξαναχρησιμοποιείται κατά την αναγέννηση του ΠΝΣ και του ΚΝΣ^{7,8,15}. Οι αποπρωτεΐνες B και A, που έχουν τον κύριο λόγο στη μεταφορά χοληστερόλης στο αίμα, είναι πραγματικά απούσες από το ΚΝΣ, δείχνοντας τη σημασία που έχει η Apo E για την ομοιοστάση των λιπιδίων στο ΚΝΣ¹⁶.

Στα δικά μας αποτελέσματα, η Apo AI βρέθηκε ελαττωμένη (p<0,001) στους παρκινσονικούς ασθενείς και η Apo AII αυξημένη (p<0,001) σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι αποπρωτεΐνες AI και AII είναι οι μείζονες πρωτεΐνες της HDL, η οποία είναι ένα πολύ δυναμικό συνεχώς μεταβολιζόμενο και μετασηματιζόμενο σωματίδιο, ανιχνεύεται με δύο μορφές ως HDL₂ (AI) και HDL₃ (AII 23%) και ανταλλάσσει συνεχώς λιπίδια, κα-

θώς και αποπρωτεΐνες, με τα χυλομικρά και την VLDL. Η HDL έχει την ικανότητα να αποσπά τη χοληστερόλη από τις μεμβράνες των κυττάρων ακόμη και των μακροφάγων κυττάρων των αρτηριών. Η αποπρωτεΐνη E βρέθηκε αυξημένη με στατιστική σημαντικότητα (p<0,001) στους παρκινσονικούς ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες⁸.

Η Lp(a), βρέθηκε αυξημένη με στατιστικά σημαντική διαφορά (p<0,05) σε ποσοστό 32% των ασθενών. Το πρωτεϊνικό τμήμα της αποτελείται από την Apo B και Apo (α), η οποία έχει έντονα αθηρογόνο και αντινοδολυτική δράση. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της συγκέντρωσης της Lp(a) σχετίζεται με αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις εγκεφαλικών αγγείων, στεφανιαίων, καθώς και με επαναστενώσεις των αγγείων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Ακόμη, έχει απομονωθεί από αθηρωματικές πλάκες αορτής και εγκεφαλικά έμφρακτα^{9, 17,18}.

Καταλήγοντας, νομίζουμε ότι στον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών με παθήσεις του νευρικού συστήματος θα πρέπει να ενταχθεί και ο προσδιορισμός της Lp(a), με βάση τα συνεχώς αυξανόμενα στοιχεία για την αθηρωματογόνο δράση της, σαν μια σημαντική βοήθεια για την εκτίμηση της κατάστασης των εγκεφαλικών αγγείων καθώς και ο προσδιορισμός ης αποπρωτεΐνης E.

Ευχαριστούμε την συνάδελφο Χρ. Φυτίλη για τη βοήθειά της στην στατιστική διαδικασία.

ABSTRACT

Tsitamidou R. Bostantsopoulou M. Babaliki E. Kourkoulis Od. Salagoudis Ath. Pinaka K.

Changes of serum apolipoproteins and Lp(a) in patients with Parkinsonism. Hippokratia 1999, 3(1): 29 - 32

Abnormal serum apolipoprotein levels are reported in neurological disorders such as the genetic relationship between myotonic dystrophy and Apo CII. Recently increasing attention has been focused on the possible roles of Apo E in the nervous system. Lp (a) is a potential atherogenic and thrombogenic risk factor. Lp (a) levels have been reported to be associated with cerebral ischemia. The aim of the study was to investigate the changes of serum apolipoproteins and Lp(a) in neural degenerative disease (parkinsonism) and the clinical usefulness.

We measured apolipoproteins [AI, AII, B, E and Lp(a)] in the serum of patients with Parkinsonism and compared them with healthy controls using the immunoturbidimetric method. Statistically significant decreases of serum Apo AI, increases of Apo E and increased of Lp(a) were observed.

It is suggested that these parameters should be included in the laboratory control of patients with diseases of neural system, since it is known that they are associated with degenerative diseases of the CNS (Apo E) and atherosclerotic lesions [Lp(a)].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fievet G, Debien A, Kandoussi A, Yeye Lui, Fruchart JC. Quantitation of human serum apolipoprotein B by enzyme immunoassay in excess antigen. Clin Chim Acta 1986, 159: 269-278
2. Krause BB. The roles of apoproteins B and E in lipid transport and atherosclerosis. Drug Dev Res 1985, 6: 155-165
3. Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes DRJ. Apolipoproteins and coronary artery disease. Mayo Clin Proc 1986, 61: 313-320
4. Pitas RF, Boyles JK, Lee SH, Huit D, Weigrabel KH. Lipoproteins and their receptors in the control nervous system. J Biol Chem 1987, 1435-1436
5. Teruaki J, Hiroyuki S, Umeko S, et al. Preliminary findings on the variation of serum Apolipoprotein levels in neural degenerative disorders. J Clin Lab Analysis 1993, 7: 1-4
6. Sickmeier R, Scharnage H, Bergman S, Reichmann H, Marz W, Jaross W. Concentrations of apolipoprotein E and apolipoprotein Tau in cerebrospinal fluid of patients with and without neuronal disorders. Abstract 1997, 12th IFCC European Congress Clinical Chemistry, Suisse
7. Judes P, Minnich A, Davignon J. Apolipoprotein E, synaptic plasticity and Alzheimer's disease. Ann med 1995, 27: 663-670
8. Rubinsztein D, Hanlon C, Irving RM, et al. Apo E genotypes in multiple sclerosis, Parkinson's disease, Schwannomas and late-onset Alzheimer's disease. Molecular and Cellular Probes 1994, 8: 519-525
9. Kollringer Z and Jurgens G. A dominant role of lipoprotein (a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. Atherosclerosis 1985, 187-198
10. WHO technical report Series 1995, 17: 848
11. Kostner G, Gries A, Pomotte M. Immunochemical determination of lipoprotein (a) comparison of Laurell electrophoresis and Eliza. Clin Chim Acta 1990, 187-192
12. Mrak RE, Griffin ST, Graham PI. Aging-associated changes in human brain. J Neuropathol Exp Neurol 1997, 56: 1269-1275
13. Lestienne P. Do mitochondria play a role in aging. C.R. Seances Soc Biol Fil 1997, 191: 572-592
14. Moshiah E, Mailory M. Neurodegeneration in the central nervous system of Apo E deficient mice. Exp Neurol 1995, 186: 107-122
15. Guillume D, Bertrand P, Davignon J, Poirier j. Apolipoprotein E and low density lipoprotein binding and internalization in primary cultures of rat astrocytes. J Neurochem 1996, 66: 2410-2418
16. Weisgraber KH, Roses AD, Strittmater WJ. The role apolipoprotein E in the nervous system. Curr Opin Lipidol 1994, 5: 110-116
17. Gunther J, Wendy C, Tadder P, et al. Lipoprotein (a) serum concentration and Apo (a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. Stroke 1995, 26: 1841-1848
18. van Kooten F, van Krimpen J, Diederik WJ, Hoogerbrugge N, Koudstall PJ. Lipoprotein (a) in patients with acute cerebral ischemia. Stroke 1996, 27: 1231-1235

Αλληλογραφία:

P. Τσιταμίδου

Σκιάθου 19

542 48 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Tsitamidou R.

Skiathou 19

54248 Thessaloniki